
Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 05163161
PUBLICATION DATE : 29-06-93

APPLICATION DATE : 13-12-91
APPLICATION NUMBER : 03352118

APPLICANT : DENKA SEIKEN CO LTD;

INVENTOR : IKUSHIMA KOICHIRO;

INT.CL. : A61K 47/36 A61K 9/08 A61K 39/00 A61K 39/145 A61K 39/39

TITLE : VACCINE FOR RHINOVACCINATION

ABSTRACT : PURPOSE: To provide the subject vaccine containing hyaluronic acid, etc., effective for increasing the production of secretory antibody and circulating antibody, having antibody-producing function and useful for the prevention of influenza such as respiratory tract infection diseases.

CONSTITUTION: The objective vaccine (preferably influenza vaccine) contains hyaluronic acid or its salt having a molecular weight of 50,000-8,000,000 (at a concentration of preferably 0.001-3.0w/v% in the vaccine).

COPYRIGHT: (C) JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-163161

(43)公開日 平成5年(1993)6月29日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/36	Z	7329-4C		
9/08	E	7329-4C		
	U	7329-4C		
39/00	G	8413-4C		
39/145		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-352118

(22)出願日 平成3年(1991)12月13日

(71)出願人 591125371

デンカ生研株式会社

東京都中央区日本橋兜町12番1号

(72)発明者 小幡 朗

新潟県五泉市南本町1丁目2番2号

(72)発明者 生島 紘一郎

新潟県五泉市南本町1丁目2番2号

(74)代理人 弁理士 谷川 英次郎

(54)【発明の名称】 経鼻接種用ワクチン

(57)【要約】

【目的】 経鼻接種した場合に、従来のワクチンよりも分泌抗体及び血中抗体の産生を高めることができる経鼻接種用ワクチンを提供すること。

【構成】 ヒアルロン酸又はその塩を含有する経鼻接種用ワクチンを提供した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸又はその塩を含有する経鼻接種用ワクチン。

【請求項2】 ヒアルロン酸又はその塩の分子量が5万ないし800万である請求項1記載のワクチン。

【請求項3】 ヒアルロン酸又はその塩の濃度が0.001ないし3.0w/v%である請求項1又は2記載のワクチン。

【請求項4】 インフルエンザワクチンである請求項1ないし3のいずれか1項に記載のワクチン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経鼻接種用ワクチンに関する。

【0002】

【従来の技術】現在、ウイルス感染症の予防のために用いられているワクチンは、大きく生ワクチンと不活化ワクチンに分けられる。生ワクチンは、自然感染に最も近い免疫効果が得られる方法として注目されているが、変異による毒力復帰等の懸念が常につきまとう欠点がある。また、不活化ワクチンは、血中抗体を上昇させ、予防効果をあげているが、分泌抗体の誘導という点では十分でなく、経気道感染を引き起こすウイルスの感染阻止効果をあまり期待できない場合がある。例えば、インフルエンザワクチンの場合、現行の不活化HAワクチンの皮下接種によっても有効であることが認められているが、発病阻止という点では十分に満足されるものではない。このことを克服するためにワクチンを鼻腔内に投与して局所免疫を誘導することが考えられている。現行の不活化HAワクチンの経鼻接種でも分泌抗体が誘導され、血中抗体も産生されることが報告されているが〔竹末、小児科28(10):1411-1414、1987〕、実用化までには多くの検討が必要である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、経鼻接種した場合に、従来のワクチンよりも分泌抗体及び血中抗体の産生を高めることができる経鼻接種用ワクチンを提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、ヒアルロン酸又はその塩をワクチンに加えたものを鼻腔内に投与すると、従来のワクチンに比べて分泌抗体及び血中抗体の産生が高められることを見出し本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、ヒアルロン酸又はその塩を含有する経鼻接種用ワクチンを提供する。

【0006】ヒアルロン酸は鶏冠、水晶体、へその緒等からの抽出物又はストレプトコッカス属のヒアルロン酸産生菌の培養物から得られるが、その由来等の起源を問わず本発明において利用することができる。本来、ヒア

ルロン酸はヒトを含めた全ての哺乳動物の結合組織に多量に分布するムコ多糖類の一種で、モルモット、マウス及びウサギを用いたアナフィラキシー反応、皮内反応、角膜反応、PCA反応等のいずれの試験においても抗原性は認められず〔中川考五他：薬理と治療、12、141、1984；薬理と治療、12、151、1984〕、眼科、整形外科の分野で医薬品として利用されるほど安全性の高いものである。

【0007】本発明のワクチンには、ヒアルロン酸を酸の形態で用いることもできるし、ヒアルロン酸塩の形態で用いることもできる。塩としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属が使用できるが、本発明では特にナトリウム塩が好ましい。

【0008】本発明のワクチンに用いられるヒアルロン酸又はその塩の分子量は5万ないし800万が好ましく、さらには50万ないし300万が好ましい。

【0009】本発明のワクチン中のヒアルロン酸又はその塩の濃度は0.001ないし3.0w/v%が好ましく、さらには0.01ないし0.5w/v%が好ましい。

【0010】本発明のワクチンは、生ワクチンであっても不活化ワクチンであってもよい。また、本発明のワクチンは、経気道感染を引き起こすウイルスによる感染症の予防に用いられるものが好ましく、例えば、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、風疹ウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、アデノウイルス等による感染症に対するものであることができる。

【0011】本発明のワクチンは、従来より用いられているワクチンにヒアルロン酸又はその塩の溶液を添加し、混合することにより容易に調製することができる。

【0012】本発明のワクチンは、鼻腔内に投与されるものである。また、その投与量は、抗原成分に換算して従来のワクチンと同じでよい。

【0013】以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【0014】

【実施例】

実施例1

A/貴州/54/89(H3N2)株のHAワクチンとヒアルロン酸ナトリウム(分子量150万)を表1のように組合せてワクチンサンプルを調製した。

【0015】ddYマウス(6週令、雄、各群5匹)にワクチンを経鼻接種(1週間隔で4回接種)又は皮下接種(3週間隔で2回接種)を行ない、初回免疫から2週後及び5週後に心臓より採血し、鼻腔、気管をリン酸緩衝液で洗浄し、分泌抗体測定用サンプルとした。

【0016】なお、分泌抗体の測定は、A/貴州/54

／89の生ウイルスをマウスに経鼻免疫して得られた鼻腔・気管洗浄液を標準（値：1）として、酵素免疫測定法（ELISA）により行なった。標準を2倍段階希釈してELISAを実施し、得られた吸光度から標準曲線*

*を作成し、検体の特異IgA値を求めた。さらにこの値を総IgAで除して一定IgA量当りの特異IgA量として表わした（ELISA単位）。結果を表1に示す。

【表1】

接種方法	接種量／マウス			抗体価			
	液量	抗原量	ヒアルロン酸ナトリウム量	ELISA単位		血中HI抗体価（2 ⁿ ）	
	（μl）	（μg）	（w/v%）	2週	5週	2週	5週
経鼻接種	10	3.2	0	0.018	0.415	0	6.2
経鼻接種	10	3.2	0.2	0.163	1.208	1.6	7.0
皮下接種	20	6.4	0	0.000	0.000	4.0	7.5

【0017】表1に示されるように、ヒアルロン酸ナトリウムを含有する本発明のワクチンは、ヒアルロン酸ナトリウムを含まないことを除き同じ組成を有するワクチンと比べて、抗体、特に分泌抗体の産生誘起能が高いことがわかる。

【0018】実施例2

実施例1と同様な方法で経鼻接種用HAワクチンを調製し、各群5匹のd d Yマウス（6週令、雌）に経鼻接種※

※（1週間隔4回接種）した。また、同様な方法でM／100PBSをコントロール群として接種した。最終免疫から2週間後にマウスで馴化したA／貴州／54／89（H3N2）ウイルスで攻撃し、3日後に鼻腔・気管をパイオンで洗浄し、鼻腔・気管内のウイルス量をMDC K細胞を用いたブラック法で測定した。結果を表2に示す。

【表2】

接種方法	接種量／マウス			マウス 鼻腔・気管内ウィルス量
	液量	抗原量	ヒアルロン酸ナトリウム量	平均ブラック数／ml
	（μl）	（μg）	（w/v%）	
経鼻接種	10	3.2	0	3.6×10^3
経鼻接種	10	3.2	0.2	<10
コントロール	10	0	0	1.9×10^4

【0019】表2に示されるように、ヒアルロン酸ナトリウムを含有する本発明のワクチンは、ヒアルロン酸ナトリウムを含まないことを除き同じ組成を有するワクチンと比べて、鼻腔・気管内でのウイルスの増殖を抑制す★50

★る能力がはるかに大きいことがわかる。

【0020】

【発明の効果】以上から明らかなように、本発明の経鼻接種用ワクチンは、従来のワクチンに比べて、抗体産生

誘起能、特に鼻腔・気管内の分泌抗体の産生を誘起する能力が高い。従って、本発明のワクチンにより、経気道

感染症が従来よりも有効に予防できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

A 6 1 K 39/39

識別記号

庁内整理番号

8413-4C

F I

技術表示箇所